

**Die spasmolytische Wirksamkeit eines oral applizierten
Anticholinergicums (SCH 1000), gemessen an der
Motilität des Colon-Sigmoids**

von

Michael Schnetzer

aus

Frankfurt/M.

1972 # 514

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Die spasmolytische Wirksamkeit eines oral applizierten
Anticholinergicums (SCH 1000), gemessen an der
Motilität des Colon-Sigmoids**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

Michael Schnetzer

aus

Frankfurt/M.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1972

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Einleitung	Seite 1
Methodik	Seite 4
Ergebnisse	Seite 9
Diskussion	Seite 15
Zusammenfassung	Seite 24
Literaturverzeichnis	Seite 25

E i n l e i t u n g

Die pharmakologische Beeinflussung der glatten Muskulatur ist auf zwei Arten möglich:

1.) Durch Angriff an der glatten Muskelzelle selbst. Die entsprechenden Substanzen benötigen dabei nicht die Vermittlung durch vegetative Nerven, Überträgersubstanzen oder Rezeptoren. Hierzu gehören das Papaverin und dessen Abkömmlinge.

2.) Durch Einwirkung auf das vegetative Nervensystem einschließlich der Überträgersubstanz und der Rezeptoren.

Die cholinerge Erregungsübertragung kann an verschiedenen Stellen blockiert werden: a) in den Ganglien durch Ganglienblocker, b) an den motorischen Endplatten durch Substanzen der Curare-Gruppe, c) an den peripheren parasympathischen Endigungen durch die Atropingruppe (Parasympatholytika)(39).

Atropin hemmt am Erfolgsorgan die Wirkung von Acetylcholin durch Konkurrenz am Rezeptor, ohne diesen selbst zu erregen. Zuerst wird meist die Speichel- und Schweißsekretion und die Schleimsekretion in Nase, Rachen und Bronchien gehemmt. Bei etwas höheren Dosen die Magen- und Pankreassekretion. Am Auge wird die Akkommodation aufgehoben und die Pupille erweitert. Durch Ausschaltung des Herzvagus kommt es zur Steigerung der Herzfrequenz. Am gastrointestinalen Trakt und den Gallenwegen wird der Tonus und die Motilität reduziert, besonders bei spastischen Zuständen (35, 39).

Engelhardt und Wick zeigten, daß durch die Einführung geeigneter quaternisierender Radikale in das Atropinmolekül, sowie bei spasmolytisch wirksamen basisch substituierten Estern Verbindungen erhalten werden, die sich durch einen großen Abstand der spasmolytischen Hauptwirkung von den unerwünschten atropinähnlichen Nebenwirkungen auszeichnen.

Man suchte nach quartären Spasmolytika, die die Magensaftsekretion und die Speichelproduktion unterschiedlich beeinflussen, und zwar die Magensaftsekretion ebenso stark oder stärker als Atropin, die Speichelsekretion schwächer als Atropin. Wenn möglich sollte gleichzeitig eine spasmolytische Wirksamkeit vorhanden sein.

Anhand der Tierversuche besitzt die synthetisierte Verbindung: N-Isopropyl-nortropin-tropasäureester-brommethylat (SCH 1000) diese Eigenschaften (4).

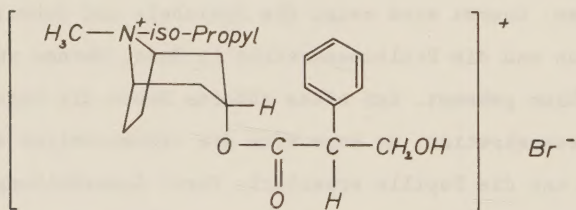


Fig. 1: N-Isopropyl-nortropin-tropasäureester-brommethylat
(SCH 1000)

Die Resorption oral verabreichter quartärer Spasmolytika ist bisher sehr unterschiedlich beurteilt worden. Den klinisch-therapeutisch (27, 55, 56, 57), als auch häufig im Tierversuch sehr befriedigenden Erfahrungen (1, 26, 40, 45) mit einigen dieser Substanzen stehen andere experimentelle Untersuchungen gegenüber, die das Gegenteil zu beweisen scheinen (6, 8, 32, 44).

Bei den Resorptionsstudien an Ratten konnte festgestellt werden, daß bei intraduodenaler Gabe die vorliegende Verbindung 6-fach toxischer war als bei subcutaner Verabreichung. Ein ähnliches Verhältnis findet man bei Atropin. Dieses Ergebnis läßt auf eine gute Resorption im Darm schließen (4).

Wir untersuchten die spasmolytische Wirkung des oral verabreichten Medikaments auf die Motilität des Colon-Sigmoids am Patienten.

M e t h o d i k

Zur Feststellung und Messung der Motilität im intestinalen Trakt stehen uns heute mehrere Verfahren zur Verfügung:

- 1.) Sonden mit großen Ballons: Sie werden heute allgemein nicht mehr verwendet, da sie einen stimulierenden Reiz auf die Darmwand ausüben können (14, 19, 22-Connell, 49).
- 2.) Sonden die offen enden (open ended tubes): zeichnen den wahren intraluminalen Druck auf (14, 15, 19), haben aber den Nachteil, daß sie trotz eines konstanten Wasserdurchstroms partiell verlegt werden können und dann die Messungen verfälschen (14, 15, 19, 21, 22-Connell).
- 3.) Sonden mit kleinen Ballons (miniature balloons, 7x10mm): Hierbei wird die Gefahr der Stimulierung durch die geringe Größe vermieden. Im Vergleich zu den kleinen Ballons werden aber nicht nur intraluminale Druckänderungen, sondern auch Darmwandbewegungen die auf den Ballon einwirken aufgezeichnet (15, 22-Connell, 24, 25).
- 4.) Druckmessungen auf eine der oben angeführten Weise mit gleichzeitiger Cineradiographie: Hiermit können auch isotone Kontraktionen registriert werden. Diese Methode ist für längerdauernde Messungen wegen der hohen Strahlenbelastung ungeeignet (14, 22-Hightower, 47, 48, 54).
- 5.) Radiotelemetrische Kapseln: Nach Misiewicz eignen sie sich ebenfalls nicht zur Messung von Druckaktivitäten über einen längeren Zeitraum an einem umschriebenen Punkt im Darm. Sie werden durch die Peristaltik fortbewegt. Radiokapseln bieten allerdings den großen Vorteil zwischen

intraluminalen Druckänderungen und Variationen der Muskelaktivität zu unterscheiden (16, 28, 34, 43).

6.) Durch Elektroden abgenommene Potentialschwankungen in der Muskularis: Dies wurde bereits von Goodman am Ösophagus (29) und Christensen am Dünndarm durchgeführt (10, 11). Auch Couturier hat elektromyographische Messungen am Colon in situ vorgenommen bei denen er trotz gleichzeitiger Aufzeichnung der Druckschwankungen über eine offen endende Sonde die Relation zu Muskelkontraktionen nicht vollständig definieren konnte (20).

Am wenigsten aufwendig ist die Aufzeichnung intraluminaler Druckänderungen (17, 23, 24, 25). Durch einen Katheder werden Druckschwankungen über einen Statham strain gage pressure transducer an einem Manometer sichtbar gemacht. Zur Aufzeichnung dient ein daran angeschlossenes Schreibhebelgerät.

In Verbindung damit wählten wir die 3. Methode: kleine Ballons von 10-12mm Länge und 7mm Durchmesser an druckkonstanten Cournand-Kathedern, die einen Innendurchmesser von 1mm besitzen. Wenn wie in unserem Fall zwei Katheder verwendet werden, so müssen beide gleich lang sein, um unterschiedliche Reibungsgrößen auszuschalten. Sie sollten außerdem so kurz wie möglich gehalten werden, damit die Reibungsgröße gering bleibt. Der Abstand der beiden Ballons voneinander betrug 8cm. Die wassergefüllten Katheder und Ballons, mit denen wir arbeiteten besitzen gegenüber den luftgefüllten den Vorteil, daß Defekte am

Wasserverlust leichter festgestellt werden können und Wasser im Vergleich zu Luft nicht komprimierbar ist. Obwohl bei dieser Methode keine absoluten Drucke gemessen werden, sondern nur Druckdifferenzen, ist es doch wesentlich die Statham-Elemente auf gleicher Höhe zu halten, am besten in Höhe der Meßstellen, also der Ballons. Damit ist ein Gefälle von oder zu den Elementen ausgeschlossen.

Der große Nachteil dieser Methode besteht in der Unmöglichkeit der Trennung reiner Darmmotilität von anderen Faktoren die Darmwandbewegungen bewirken und somit ebenfalls Druckschwankungen auslösen. Hierher gehören einerseits Darmmuskelkontraktionen anderer Abschnitte, die aber den Darmwandbezirk berühren in dem der Ballon liegt.

Andererseits sind zu erwähnen: Husten, Bewegung, Bauchdeckenspannung, vertiefte Atmung und Meteorismus. Von letzteren lassen sich bis auf die Blähungen alle anderen Faktoren durch eine ständige Beobachtung der Person, wie es bei uns geschah, weitgehend ausschalten. Selbst die unterschiedliche Wellencharakteristik hilft bei der Erkennung der, durch Störfaktoren ausgelösten Wellen nur sehr bedingt weiter. Obwohl die Patienten über diese Fakten unterrichtet wurden, ließen sich diese störenden Erscheinungen über eine Meßdauer von zwei Stunden kaum völlig ausschalten. Aufgeklebte Dehnungsstreifen, oder die Verwendung eines Stethographen erleichtern die Auswertung (34, 49).

Vorbereitung der Patienten und Versuchsablauf

Die zwölf zur Registrierung herangezogenen Patienten besaßen folgende Grundleiden: Ulcus ventriculi 2, Magen-Neoplasma 2, Ösophagus-Neoplasma 1, Hiatushernie 2, Colon spasticum 3, Pankreatitis 1, Zollinger-Ellison Syndrom(?) 1. Das Alter lag zwischen 26 und 65 Jahren, im Mittel bei 44 Jahren.

In den letzten acht Stunden vor Versuchsbeginn durften die Patienten keine Nahrung mehr zu sich nehmen (30, 34). Sie bekamen ca. eine Stunde vor Beginn der Basalmessung ein Klistier mit einer Fleet'schen Lösung (16g NaH_2PO_4 , 6g Na_2HPO_4 , 100g Aqua demin.). Die beiden miteinander verbundenen Katheder wurden anschließend durch ein Rektoskop in den Sigmabereich des Colon eingeführt. Im Durchschnitt lag die obere Sonde 30-40cm, die untere dementsprechend 22-32cm vom Analring entfernt. Eine mindestens 20 Minuten, maximal 30 Minuten dauernde Adaptationszeit diente dazu, daß sich der Patient auf einer Liege völlig entspannt und die Katheder sich mit der Wasserfüllung auf die entsprechende Körpertemperatur erwärmen.

Es wurde darauf geachtet, daß sich die Patienten in einem möglichst ruhigen Milieu befanden (17). Im Anschluß an die Adaptationsperiode erfolgte die Bestimmung der Ausgangswerte während einer Zeit von 30 Minuten. Am Ende dieser Basalwertmessung wurde das Anticholinergicum oral appliziert, worauf sich eine Postmedikamenten-Periode von 90 Minuten anschloß.

Jeder Patient bekam in diesem Doppelblindversuch an vier hintereinander liegenden Tagen je drei verschiedene Dosen (15mg, 30mg, 45mg) und ein Placebo verabreicht.

Nomenklatur und Auswertung der Meßkurven

Die Kurven wurden innerhalb von 15-Minuten-Abschnitten nach den folgenden vier Parametern ausgewertet:

1. Wellenzahl (Frequenz): Wellen von weniger als 1mm Hg wurden nicht gezählt. Artefizielle Spikes weitgehend ausgeschaltet
2. Mittlere Amplitude : Durchschnittliche Höhe der Druckwellen in mm Hg
3. Aktivitätsdauer : in Prozent der Meßzeit;
Prozentuale Gesamtdauer aller registrierter Wellen
(15 Minuten = 100%)
4. Motilitätsindex : Produkt aus Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit und mittlerer Amplitude. Der Motilitätsindex stellt ein Maß für die Intensität der Darmmotilität dar und entspricht etwa dem Integral der Meßkurve.

Nachdem eine Vorauswertung ergeben hatte, daß eine getrennte Auswertung für die obere und untere Sonde keinen Vorteil erbringt und wegen der besseren Übersichtlichkeit wurden die Meßwerte der oberen und unteren Sonde zusammengefaßt

und gemittelt. Da die Werte bei dieser Untersuchung nicht der Normalverteilung entsprechen, war es notwendig für die Berechnung von Mittelwerten und Streuung zunächst für jeden Wert unter Verwendung des Umrechnungsfaktors $10^{4 \cdot \frac{4}{\sqrt{x+1}}}$ eine Transformierung vorzunehmen. Nach Errechnung der Mittelwerte wurde eine Rücktransformation vorgenommen (42).

E r g e b n i s s e

Die Meßwerte sämtlicher vier Parameter: Wellenzahl, Amplitude, Aktivitätsdauer und Motilitätsindex verändern sich bei allen vier Chargen: Placebo, 15mg, 30mg, 45mg des Anticholinergicums lediglich völlig zufällig gegenüber den zugehörigen Basalmessungen. Es läßt sich keine signifikante Wirkung der drei Dosierungen auf die vier Parameter nachweisen (Tabelle I-IV).

Spontan wurde von einem Patienten über einen trockenen Mund geklagt, allerdings bei einer Dosierung von 15mg des Anticholinergicums, so daß dieser Feststellung keine große Bedeutung zugemessen werden kann. Zur gleichen Zeit (42 Minuten post Appl.) klagte der Patient über starke Magenschmerzen, die nach weiteren 30 Minuten wieder vergangen waren.

Es sind ansonsten überhaupt keine subjektiven Beschwerden von den Patienten angegeben worden, die auf die Wirkung der Verbindung schließen lassen könnten.

Bei einem Patienten mit einer Pollakisurie ließ sich die

geringe spasmolytische Wirksamkeit der Verbindung ebenfalls vermuten. Parasympatholytika bewirken eine vermehrte Blasenfüllung. Bei der Gabe des Placebos verspürte dieser Patient in den letzten 30 Minuten einen zunehmend starken Harndrang und mußte sofort im Anschluß an die Messung wasserlassen, ebenso bei 15mg des Anticholinergicums. Bei 30mg war eine Mictio nach 58 Minuten und bei 45mg nach 36 Minuten erfolgt, nachdem sie dringend nötig wurde. Dabei wurde jedesmal vor Beginn der Messungen die Blase entleert. Obwohl man keine Aussagen über die Konstanz der vorher zugeführten Flüssigkeitsmengen machen kann, läßt die Wirkung der Verbindung eine genau umgekehrte Reihenfolge der Mictionszeiten erwarten.

Die zentral dämpfende Eigenschaft konnte nur ungenügend, da sie auch nicht unmittelbar Untersuchungsgegenstand war, anhand des Schlafes festgestellt werden:

Elf Mal schliefen Patienten in der Postmedikamenten-Periode:

4 Mal bei 45mg (80, 65, 45, 30 Minuten; Summe 220 Minuten)

1 Mal bei 30mg (20 Minuten)

4 Mal bei 15mg (62, 57, 51, 30 Minuten; Summe 200 Minuten)

2 Mal bei Placebo (7, 35 Minuten; Summe 42 Minuten)

Der Beginn des Schlafes nach der Applikation lag bei:

45mg nach 2, 5, 6, 60 Minuten

30mg nach 30 Minuten

15mg nach 2, 8, 24, 60 Minuten

Placebo nach 19, 80 Minuten

WELLENZAHL									
	$\bar{x}$	+ s - s	$\bar{x}$	+ s - s	$\bar{x}$	+ s - s	$\bar{x}$	+ s - s	
Basal nach 15 min	6,77	12,58 - 3,06	10,81	1,87 - 1,62	9,39	18,09 - 4,07	6,54	12,71 - 2,73	
nach 30 min	5,86	14,21 - 1,54	5,87	9,78 - 3,13	5,66	12,88 - 1,70	5,92	12,35 - 2,15	
Applikation von :	Placebo		15 mg SCH 1000		30 mg SCH 1000		45 mg SCH 1000		
nach 15 min	5,99	11,89 - 2,39	4,76	9,48 - 1,85	7,59	15,26 - 3,02	5,73	13,24 - 1,67	
nach 30 min	5,99	13,40 - 1,89	4,67	9,54 - 1,72	7,55	13,71 - 3,57	8,28	17,61 - 2,99	
nach 45 min	7,12	13,42 - 3,15	5,57	11,34 - 2,11	7,40	14,04 - 3,25	7,55	13,88 - 3,49	
nach 60 min	6,70	14,66 - 2,25	3,85	9,16 - 0,96	5,51	11,00 - 2,16	7,20	14,83 - 2,73	
nach 75 min	6,39	12,63 - 2,55	5,72	10,40 - 2,66	6,94	13,42 - 2,93	7,32	13,00 - 3,58	
nach 90 min	8,06	18,28 - 2,57	6,24	13,51 - 2,12	5,39	11,81 - 1,75	5,94	13,30 - 1,86	
χ^2_r	4,000		2,757		9,447		4,410		
2p	>70%		>90%		>20%		>70%		

Tabelle I: siehe Text, S. 9

Wellenzahl

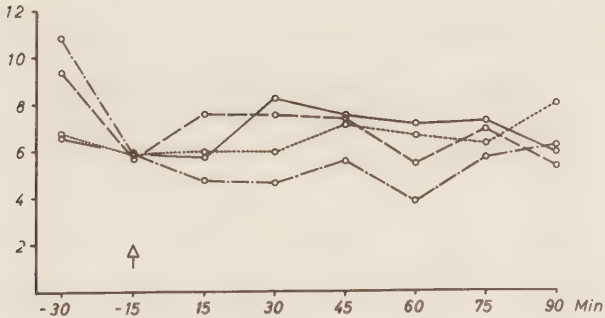


Fig. 2: Einfluß auf die Wellenzahl durch:

..... Placebo

-.-.- 15mg SCH 1000

--- 30mg SCH 1000

— 45mg SCH 1000

↑ Zeitpunkt der Applikation

MITTLERE AMPLITUDE									
	$\bar{x}$	+ s - s		$\bar{x}$	+ s - s		$\bar{x}$	+ s - s	
Basal nach 15 min	1,84	3,20 - 0,85		1,28	2,27 - 0,53		1,67	2,19 - 1,21	
nach 30 min	1,25	2,22 - 0,52		1,51	2,17 - 0,96		1,72	2,44 - 1,13	
Applikation von :	Placebo	15 mg SCH 1000			30 mg SCH 1000			45 mg SCH 1000	
nach 15 min	1,92	2,75 - 1,24		1,58	2,59 - 0,81		1,50	2,08 - 1,00	
nach 30 min	1,60	2,70 - 0,77		1,63	2,94 - 0,68		1,51	2,20 - 0,94	
nach 45 min	1,71	2,68 - 0,95		1,56	2,82 - 0,65		1,54	2,40 - 0,86	
nach 60 min	1,58	2,50 - 0,86		1,57	2,82 - 0,66		1,58	2,50 - 0,86	
nach 75 min	1,55	2,43 - 0,86		1,61	2,36 - 1,00		1,77	3,19 - 0,75	
nach 90 min	1,26	2,05 - 0,63		1,70	2,63 - 0,96		1,95	4,33 - 0,48	
ob_{12}^2		0,097			3,111			1,902	
2p		>30%			>80%			>99%	

Tabelle II: siehe Text, S. 9

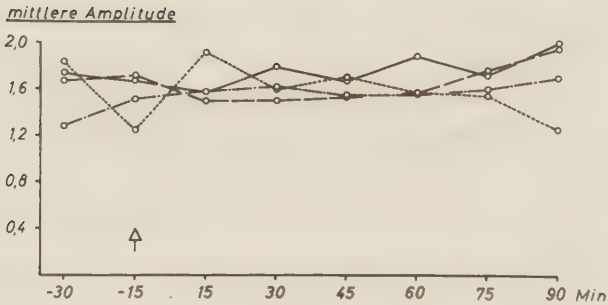


Fig. 3: Einfluß auf die mittlere Amplitude durch:

- Placebo
- .-.- 15mg SCH 1000
- - - 30mg SCH 1000
- 45mg SCH 1000
- ↑ Zeitpunkt der Applikation

A K T I V I T Ä T S D A U E R												
	$\bar{x}$		$+s-s$		$\bar{x}$		$+s-s$		$\bar{x}$		$+s-s$	
Basal nach 15 min	17,56	29,70	-	9,43	20,10	50,56	-	5,66	28,80	61,81	-	10,91
nach 30 min	19,22	50,80	-	4,90	22,76	44,16	-	10,05	17,01	45,47	-	4,19
Applikation von :	Placebo		15 mg SCH 1000		30 mg SCH 1000		45 mg SCH 1000					
nach 15 min	20,18	42,07	-	7,94	19,07	42,28	-	6,74	24,48	57,76	-	7,85
nach 30 min	20,08	43,74	-	7,34	18,32	40,44	-	6,51	22,84	46,76	-	9,28
nach 45 min	27,88	48,50	-	14,49	19,52	44,98	-	6,47	21,30	40,60	-	9,65
nach 60 min	24,84	52,19	-	9,70	14,93	40,45	-	3,52	17,51	36,58	-	6,83
nach 75 min	19,98	42,13	-	7,71	19,78	40,24	-	8,09	21,74	47,88	-	7,82
nach 90 min	21,80	45,91	-	8,45	21,93	52,01	-	6,93	18,02	45,84	-	4,94
χ^2_r	6,826		1,840		6,394		3,722					
2p	> 30%		> 90%		> 40%		> 70%					

Tabelle III: siehe Text, S. 9

Aktivitätsdauer

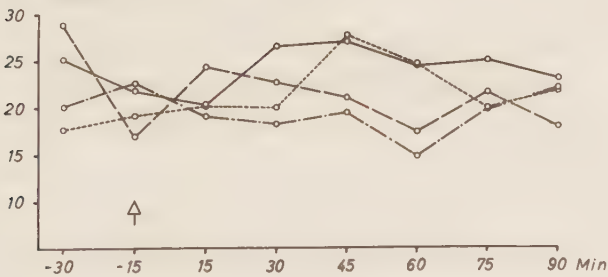


Fig. 4: Einfluß auf die Aktivitätsdauer durch:

..... Placebo

-.-.-.- 15mg SCH 1000

--- 30mg SCH 1000

— 45mg SCH 1000



Zeitpunkt der Applikation

MOTILITÄTS-INDEX									
	$\bar{x}$	+ s - s	$\bar{x}$	+ s - s	$\bar{x}$	+ s - s	$\bar{x}$	+ s - s	
Basal nach 15 min	40,91	106,56 - 11,19	31,34	107,23 - 4,68	50,30	123,36 - 15,44	40,57	100,90 - 12,06	
nach 30 min	28,61	96,04 - 4,43	34,94	82,21 - 11,40	32,26	99,60 - 6,15	35,42	87,51 - 10,61	
Applikation von :	Placebo		15 mg SCH 1000		30 mg SCH 1000		45 mg SCH 1000		
nach 15 min	35,39	91,60 - 9,72	30,73	92,09 - 6,13	41,60	107,61 - 11,52	35,89	125,30 - 5,18	
nach 30 min	33,20	104,34 - 6,11	34,01	90,76 - 7,44	35,17	99,75 - 8,09	54,62	167,20 - 10,98	
nach 45 min	48,07	107,09 - 17,12	32,92	94,72 - 7,33	36,40	89,85 - 10,93	47,35	101,78 - 18,07	
nach 60 min	40,56	97,75 - 12,75	22,31	65,76 - 4,57	32,65	85,71 - 8,71	55,10	171,94 - 10,64	
nach 75 min	32,25	74,56 - 10,83	30,42	68,87 - 10,56	50,95	120,28 - 16,69	48,62	133,36 - 12,13	
nach 90 min	34,40	79,62 - 11,54	35,80	100,84 - 8,42	33,93	107,06 - 6,20	48,44	158,00 - 7,31	
χ^2_r		6,778		2,542		4,303		6,750	
2p		>40%		>90%		>70%		>40%	

Tabelle IV: siehe Text, S. 9

Motilitätsindex

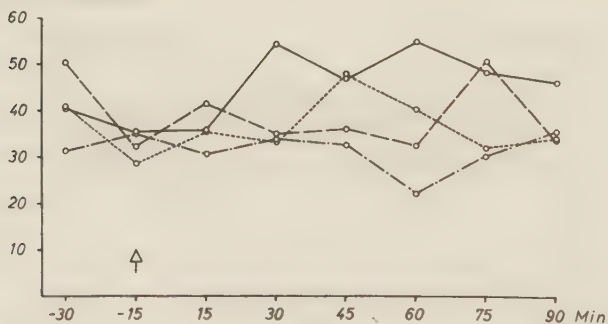


Fig. 5: Einfluß auf den Motilitätsindex durch:

- Placebo
- 15mg SCH 1000
- - - 30mg SCH 1000
- 45mg SCH 1000

↑ Zeitpunkt der Applikation

D i s k u s s i o n

Das Resultat nicht signifikanter Änderungen der vier Parameter nach der Gabe des Anticholinergicums wirkt vor allem drei Fragenkomplexe auf:

- 1.) Kritik an der Versuchsanordnung und Auswertung.
- 2.) Die Frage nach der Resorption oral verabreichter Anticholinergica
- 3.) Hinsichtlich der vorliegenden Verbindung (SCH 1000):
 - a) orale Resorption (Tierversuche)
 - b) spasmolytische Wirksamkeit

Ad 1.): Der bereits angeführte Nachteil der kleinen Ballons, neben der Aufzeichnung intraluminaler Druckänderungen auch Darmwandbewegungen zu registrieren sei hier nochmals erwähnt. Denn für die besonders auffallende Streubreite der Meßergebnisse kann dieser Faktor verantwortlich sein, auch wenn er konstant unberücksichtigt blieb.

Messungen der Motilität sowohl mit offen endenden Sonden, als auch mit kleinen Ballons repräsentieren immer nur die Aktivität eines Punktes im gesamten Darmabschnitt. Deshalb kann man im Grunde sehr wenig über die Verhältnisse in anderen Segmenten sagen (22-Connell). Eine offen endende Sonde wird nur dann Drucke registrieren, wenn sich Drucksegmente ausbilden. In einem Darmabschnitt mit einem weiten Lumen kann unter Umständen Aktivität auftreten, ohne daß dadurch ein feststellbarer Wechsel des intraluminalen Druckes bewirkt wird. Im Gegensatz dazu ist ein kleiner Ballon in weit innigerem Kontakt mit der Wand und

somit in der Lage eine vergleichbar höhere Darmaktivität festzustellen. Ist das Lumen eng, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich Drucksegmente ausbilden weitaus größer, so daß eine offene Sonde im Vergleich zu einem weiten Lumen hier wesentlich höhere Wandaktivitäten registriert. Der kleine Ballon ist auch bei einem engen Lumen vorteilhaft. Somit würde ein Wechsel von einem weiten zu einem engen Lumen bei den offenen Sonden eine größere Zunahme der Wandaktivität als bei kleinen Ballons ergeben (43, 49).

Besser als die ständige Beobachtung des Patienten, der trotz aller Aufmerksamkeit noch viele Möglichkeiten der Einwirkung von Störfaktoren verborgen bleiben muß, ist die Verwendung eines synchron aufzeichnenden Stethographen. Unter Umständen wäre die zusätzliche Messung über radio-telemetrische Kapseln wegen der erwähnten Eigenschaften noch von Vorteil gewesen. Andererseits macht Connell auf die, bereits von ihm beobachtete außerordentlich große Variation der Colon-Motilität des selben Patienten von einem Tag auf den anderen aufmerksam. Im Gegensatz dazu ist der Unterschied über mehrere Stunden eines Tages wesentlich geringer ausgeprägt. Deshalb sollten vergleichende Studien der Colon-Aktivität zwischen Aufnahmen, die an verschiedenen Tagen erhalten wurden mit Vorsicht interpretiert werden. Die Bedeutung der Emotion, durch die diese Tag-zu-Tag Variationen hervorgerufen werden ist problematisch (17).

Obwohl im Durchschnitt das Colon wahrscheinlich 50% der Meßdauer aktiv ist, besteht eine große Streubreite der Aktivität auch bei verschiedenen Personen (17). Was die Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit betrifft, so stimmen unsere Ergebnisse sehr gut mit denen von Connell (17) und Parks (49) überein.

Die mittleren Amplituden sind bei unseren Messungen durchweg geringer als in den obigen Arbeiten, weshalb auch ein kleinerer Motilitätsindex die Folge ist.

Intraluminale Druckmessungen sind nicht nur eine Funktion muskulärer Kontraktionen, sondern auch von Faktoren wie: Art bzw. Konsistenz des Darminhaltes, des inneren Umrisses und der Oberfläche und des Durchmessers des Darmabschnittes, in dem die Messung vorgenommen wird (49).

Die Analyse verschiedener Wellentypen (I, II, III, IV) wurde von uns nicht vorgenommen, da sie nach Connell eine grobe Vereinfachung darstellt. In einer Messung erscheinen alle möglichen Variationen bezüglich Dauer und Amplitude der Wellen, die kaum zu klassifizieren sind (17).

Ein Vergleich der Kurven erscheint nur sinnvoll, wenn die Werte durch eine Computeranalyse erhalten wurden. Es bestehen zwei Möglichkeiten: 1.) Das on-line System, das den Vorteil der sofortigen Berechnung, aber den Nachteil darin besitzt, daß Artefakte mit ausgerechnet werden. 2.) Das off-line System: es läßt den Nachteil des ersteren umgehen, dauert dafür aber etwas länger. Der eindeutige Vorteil beider liegt darin, daß die Basislinie klar und

leicht festgelegt wird: es ist die Linie, auf der 95% der Fußpunkte der Wellen liegen. In beiden Fällen wird die Analysenzeit mehr als halbiert und der Informationswert ist wesentlich größer (15, 22-Farrar, 43).

Ad 2.): Über die Wirksamkeit oral verabreichter Anticholinergica gibt es unterschiedliche Untersuchungsergebnisse.

Die vorliegenden Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung der Spasmolytika in Klinik und Praxis zeigen bei oraler Applikation fast immer einen guten bis sehr guten Erfolg (27, 55).

Die Arbeit von Terrail bestätigte die orale Wirksamkeit eines Anticholinergicums: des Jodomethylat des Diphexamid. Es hat sich in Verbindung mit einem Antihistaminikum in der Klinik der Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten, vor allem der akuten und chronischen Rhinitis bewährt. Über die verabreichten Dosen sind keine Angaben zu entnehmen (57).

Schmid stellte mit einer offen endenden Sonde eine statistisch gesicherte Hemmung der motorischen Aktivität des Duodenum mit 12,5 und 25mg Hyoscin-N-butylbromid (Butylscopolamin) nach vorausgegangener Stimulierung mit Metoclopramid fest (56).

Es ist bekannt, daß Pharmaka im gastro-intestinalen Trakt nur resorbiert werden, wenn sie nicht ionisiert und genügend fettlöslich sind. Diese Bedingungen treffen weder für Atropinsulfat noch für Butylscopolamin zu. Die klinischen

Erfahrungen widersprechen dieser Feststellung. Bauer und Gross (2) gaben Hunden Butylscopolamin intravenös und intrajejunal. Sie stellten ein Verhältnis äqui-effektiver Dosen von 1:20 fest, während Bauer und Wick (3) sogar ein Verhältnis von 1:70 registrierten. Sie schlossen daraus, daß möglicherweise nur 1,5% des Präparates im Intestinaltrakt resorbiert werden. Für Atropin nahmen sie dementsprechend eine Quote von 0,25% an.

Ein Großteil der Erkenntnisse über die intestinale Resorption quartärer Ammonium-Basen haben wir aus den Arbeiten von Levine und seinen Mitarbeitern (41). Er konnte zeigen, daß in unterbundenen Intestinalschlingen von Ratten 10 bis 30% Methylscopolamin resorbiert werden. Das Verhältnis parenteral und oral effektiver Dosen auf die Magensekretion betrug 1:500 (36).

Möller und Rosén untersuchten in einer vergleichenden Studie die intramuskuläre und orale wirksame Dosis dreier verschiedener Anticholinergica. In 51 Experimenten mit sechzehn gesunden Versuchspersonen wurde die Wirkung auf die Speichelsekretion, die Herzfrequenz und die Nah-Akkommodation getestet. Nach der Gabe von Propanthelin und Methylscopolamin ließ sich feststellen, daß die Speichelsekretion wirksamer beeinflußt wird als die Herzfrequenz und die Nah-Akkommodation. Das Verhältnis zwischen intramuskulärer und oral applizierter wirksamer Dosis, die einen vergleichbaren Gesamteffekt auf die Speichelsekretion hervorrief, war bei Propanthelin 1:10, bei Methyl-

scopolamin 1:100. Nach der oralen Gabe von Butylscopolamin in Dosen bis zu 480mg (i.m. bis zu 10mg) konnte überhaupt kein anticholinergischer Effekt erzielt werden. Die Verfasser schlossen, daß vermutlich weniger als 10% des Methylscopolamin und wahrscheinlich noch weniger des Butylscopolamin im gastrointestinalen Trakt resorbiert werden. Bei höheren Dosen läßt die äußerst kurze Wirkdauer von Butylscopolamin außerdem auf eine schnelle Inaktivierung und/oder eine rasche Ausscheidung schließen (44). Herxheimer und Haefeli schätzten diese auf ungefähr 20mg pro Stunde für einen 70 kg schweren Erwachsenen (33). Ebenso war bei oral appliziertem Butylscopolamin auf die Magensäuresekretion und die Osmolarität keine, auf die Magen-Entleerungsrate eine sehr geringe Wirkung feststellbar (8).

Kumada und Mitarbeiter (37) prüften die oral und subcutan äquipotenten Dosen dreier Spasmolytika am Menschen:

Benactyzin-methylbromid, Butylscopolamin und Prifiniumbromid, eine synthetisch hergestellte quarternäre Ammoniumverbindung. Das Verhältnis gleich wirksamer oraler und subcutaner Dosen auf die Speichelsekretion war bei Prifiniumbromid und Benactyzin-methylbromid etwa 1:50. Ein Verhältnis zu Butylscopolamin konnte nicht unmittelbar festgestellt werden. Die zu diesen Präparaten entsprechende Dosis hätte etwa 1000mg betragen müssen. Kumada fand, daß etwa 5% Prifiniumbromid bei oraler Verabreichung resorbiert werden. Das gleiche Ergebnis wurde mit radioaktivem Prifiniumbromid bei Hunden erzielt (Nakai,T.) (37).

Nach oraler Verabreichung von 50mg (Acabel^{R-3H}) Benzilsäure-(N,N-dimethyl-2-hydroxymethyl-piperidinium)-ester methylsulfat werden vom Menschen zwischen 1,8 und 15,5mg (2,7-32%) resorbiert (5).

Hellström, Rosén und Söderlund untersuchten die gastro-intestinale Resorption und Exkretion von ³H-Butylscopolamin beim Menschen. Danach wird die Verbindung maximal bis zu 10% resorbiert und zwar vorwiegend im oberen Jejunum (32). Im Vergleich dazu wird radioaktiv markiertes Atropin bis etwa 85% der verabreichten Dosis resorbiert (6).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die angeführten quartären Ammoniumbasen nach den vorliegenden Untersuchungen von 1,5% bis zu 32% der verabreichten Substanzmenge im Intestinaltrakt resorbiert werden. Bemerkenswert sind die Schwankungsbreiten bei gleichem Pharmakon. Für Atropin ergaben sich die extremsten Werte: 0,25% (3) und 85% (6). Diese unterschiedlichen Ergebnisse haben sicherlich mehrere Gründe. Einmal ist es die Wahl des zur Testung ausgesuchten Parameters: die spasmolytische Wirkung ist beispielsweise bei einem Mittel auf die Harnblase anders als auf den Musculus sphincter pupillae. Dann mag es ein Unterschied sein, ob Stimulantien vorher gegeben wurden und damit die Wirkung auf eine erhöhte Aktivität bzw. Tonus bestimmt wird, auf die Ruheaktivität. Zum anderen wird einmal aus der pharmakologischen Wirkung, dann aus der wieder ausgeschiedenen Substanzmenge, ein ander Mal aus

der Letaldosis auf die Resorptionsquote geschlossen. In dieser Hinsicht erscheinen die Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen am zuverlässigsten.

Ad 3a.): Bei Resorptionsstudien am Tier zeigte sich, daß die vorliegende Verbindung (SCH 1000) bei intraduodenaler Gabe sechs Mal giftiger war als bei der subcutanen Injektion. Dieses Ergebnis läßt auf eine gute enterale Resorption schließen. Ähnlich wie Butylscopolamin und andere quartäre Spasmolytika ist diese Verbindung bei intraduodenaler Applikation schneller und intensiver wirksam als nach subcutaner Injektion.

Aus den Verhältnissen: subcutan zu enteraler Dosis beim Tier und den Verträglichkeitsuntersuchungen bei Versuchspersonen errechnete man eine oral wirksame Dosis von 20 bis 30mg. Bei diesen Dosen trat Mundtrockenheit auf, was den Pharmakoneffekt deutlich anzeigte (4).

Ad 3b.): Demling und Classen (22) stellten mit einer offenden Sonde die gute spasmolytische Wirksamkeit von SCH 1000 auf die Antrum-Motilität beim Menschen fest. Die intravenöse Injektion von 1mg reduzierte die Pentagastrin-stimulierte Magenmotilität signifikant.

Aus vergleichenden Untersuchungen (4) mit Butylscopolamin, Methylscopolamin und SCH 1000 hinsichtlich der spasmolytischen Wirksamkeit an Thiry-Vella-Schlingen und Resorptionsdarmtaschen an wachen Hunden zeigte sich folgendes:

Butylscopolamin und SCH 1000 sind bei oraler Gabe etwa gleich stark spasmolytisch wirksam. Methylscopolamin zeigte überraschenderweise keine Spasmolyse, aber starke Tachykardie. Die orale Dosis von 20mg SCH 1000, die auf grund der Verträglichkeitsversuche nicht wesentlich überschritten werden kann, ließ bereits erwarten, daß die spasmolytischen Eigenschaften der Verbindung nicht voll genützt werden können.

Die Störfaktoren und Imponderabilien, die durch die von uns verwendete Versuchsanordnung in die Messung mit eingehen, können teilweise die Streubreite unserer Ergebnisse erklären. Die nicht signifikante Änderung der Werte nach der Applikation des Anticholinergicums läßt sich aber wahrscheinlich auf die zu geringen Dosen zurückführen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Das zu untersuchende Anticholinergicum SCH 1000 hat nach unseren Messungen hinsichtlich der spasmolytischen Eigenschaften am menschlichen Colon-Sigmoid keinen signifikanten Effekt gezeigt. In den vier untersuchten Parametern: Wellenzahl, mittlere Amplitude, Aktivitätsdauer und Motilitätsindex verändern sich die Messwerte in allen vier Chargen: Placebo, 15mg, 30mg, 45mg SCH 1000 nur völlig zufällig gegenüber den Basalmessungen. Es ist anzunehmen, daß die spasmolytische Wirksamkeit der Verbindung bei oraler Applikation in diesen Dosen ungenügend ist.

L i t e r a t u r

1. Aust, G. and van Zwieten, P.A.:
The influence of 1-[3-(1-Cyclohexenyl)-3-phenylpropyl]-
1-methylpiperidinium bromide (HOE 019) on gastric
secretion in the rat.
Arzneimittel-Forschung 20:1097 (1970)
2. Bauer, R., Gross, E., Scarselli, V., Stockhaus, K., Wick, H.:
Über Wirkungsunterschiede von Atropin, Scopolamin und
einigen ihrer quartären Derivate nach subcutaner und
enteraler Gabe unter besonderer Berücksichtigung des
Scopolamin-n-butylbromids.
Arzneimittel-Forschung 18:1132 (1968)
3. Bauer, R., Wick, H.:
Comparative spasmolytic potencies of atropine sulfate
and N-butyl hyoscine bromide following intravenous
injection, injection into a mesenteric vein, and
intraduodenal instillation.
J. Pharm. Pharmac. 21:706 (1969)
4. Bauer, R., Kuhn, F.-J., Stockhaus, K., Wick, H.:
Exposé über SCH 1000, Magensekretionshemmer und
Spasmolyticum.
Unveröffentlicht (1968)
5. Beckmann, R.:
Zum Verhalten von Benzilsäure-(N,N-dimethyl-2-hydroxy-
methyl-piperidinium)-ester-methylsulfat im Organismus.
Arzneimittel-Forschung 8a:910 (1966)

6. Beermann,B., Hellström,K. and Rosén,A.:
The gastrointestinal absorption of atropine in man.
Clinical Science 40:95 (1971)
7. Boom,A.A., Lo Presti,P. and Farrar,J.T.:
Motility of the intact human colon.
Gastroenterology 54:232 (1968)
8. Brömster,D. et al.:
The effect of some oral anticholinergics on gastric
emptying, pH and osmolarity in man.
Scand. J. Gastroent. 4:185 (1969)
9. Chaudhary,N.A., and Truelove,S.C.:
Human colonic motility: A comparative study of normal
subjects, patients with ulcerative colitis, and
patients with the irritable colon syndrome.
Gastroenterology 40:1 (1961)
- 10.Christensen,J., Schedl,H.P., and Clifton,J.A.:
The small intestinal basic electrical rhythm frequency
gradient in normal man and in patients with a variety
of diseases.
Gastroenterology 50:309 (1966)
- 11.Christensen,J. Clifton,J.A. and Schedl,H.P.:
Variations in the frequency of human duodenal basic
electrical rhythm in health and disease.
Gastroenterology 51:200 (1966)
- 12.Connell,A.M.:
Significance of the pressure waves of the sigmoid colon.
Amer. J. Dig. Dis. 10:455 (1965)

13. Connel, A.M., Texter, E.C. and Vantrappen, G.,:
Classifacaton and interpretation of motility records.
Amer. J. Dig. Dis. 10:481 (1965)
14. Connell, A.M.:
The assessment of drugs on intestinal motility.
Tijdschrift voor Gastro-Enterologie 9:38
15. Connell, A.M.:
Problems of methodology and interpretation and
analysis of records.
Amer. J. Dig. Dis. 13:397 (1968)
16. Connell, A.M. and Rowlands, E.N.:
Wireless telemetering from the digestive tract.
Gut 1:266 (1960)
17. Connell, A.M.:
The motility of the pelvic colon. Part I: Motility in
normals and in patients with asymptomatic duodenal ulcer.
Gut 2:175 (1961)
18. Connell, A.M.:
The motility of the pelvic colon. Part II: Paradoxical
motility in diarrhoea and constipation.
Gut 3:342 (1962)
19. Connell, A.M.:
Motility of the pelvic colon. Part IV: Abdominal pain
associated with colonic hypermotility after meals.
Gut 6:105 (1965)

20. Couturier, D. et al.:

Electromyography of the colon in situ. An experimental study in man and in the rabbit.

Gastroenterology 56:317 (1969)

21. Davenport, H.W.:

Physiology of the digestive tract.

Year Book Medical Publ. S.71 (1966)

22. Demling, L. and Ottenjann, R.:

Gastrointestinal Motility.

International Symposium on Motility of the GI-Tract,
Erlangen, July 1969

23. Demling, L., Kinzlmeier, H. und Henning, N.:

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung inhibitorischer Pharmaka am menschlichen Magen.

Gastroenterologia 78:269 (1952)

24. Dörfler, P.:

Über den Einfluß induzierter akuter Hypermagnesiämie auf die Rektummotilität.

Dissertationsschrift (1969) siehe unter: 22.

25. Düker, E.:

Der Einfluß induzierter Hypercalziämie auf die Rektummotilität.

Dissertationsschrift (1969)

26. Ehrhart, G., Härtfelder, G. und Schmitt, K.:

Anticholinerge Wirkungen in Abhängigkeit von der chemischen Konstitution einer Reihe von tertiären und quartären Propylamin-Derivaten.

Arzneimittel-Forschung 20:1094 (1970)

27.Ewers,H.R.:

Klinische Erfahrungen mit Tranquo-Buscopan.

Med. Mschr. 22:275 (1968)

28.Farrar,J.T. and Bernstein,J.S.:

Recording of intraluminal gastrointestinal pressures
by a radiotelemetering capsule.

Gastroenterology 54:770 (1968)

29.Goodman,E.N., Flood,A., Sandler,B.T. and Sullivan,M.R.:

A method of studying motility in the esophagus by
recording electrical potentials.

Amer. J. Dig. Dis. 11:958 (1966)

30.Hardcastle,J.D. and Mann,C.V.:

Physical factors in the stimulation of colonic peris-
talsis.

Gut 11:41 (1970)

31.Hardcastle,J.D. and Mann,C.V.:

A study of large bowel peristalsis.

Gut 9:512 (1968)

32.Hellström,K., Rosén,A. and Söderlund,K.:

The gastrointestinal absorption and excretion of
³H-Butylscopolamine (Hyoscine butylbromide) in man.

Scand. J. Gastroent. 5:585 (1970)

33.Herxheimer,A. and Haefeli,L.:

Human pharmacology of hyoscine butylbromide.

Lancet 2:418 (1966)

34. Holdstock, D.J. and Misiewicz, J.J.:

Factors controlling colonic motility: Colonic pressures and transit after meals in patients with total gastrectomy, pernicious anaemia or duodenal ulcer.

Gut 11:100 (1970)

35. Keszler, H.:

Wichtige und weniger bekannte Nebenwirkungen von Atropine.

Der Anaesthesist 17:262 (1968)

36. Kirsner, J.B., Levine, E. and Palmer, W.:

Pamine bromide: Gastric antisecretory effects and therapeutic usefulness in peptic ulcer and other gastrointestinal disorders.

Gastroenterology 26:852 (1954)

37. Kumada, S., Kozatani, J. and Seki, M.:

Studies on the ratio of equipotent oral and subcutaneous doses in man of prifinium bromide, a new synthetic spasmolytic.

Arzneimittel-Forschung 20:237 (1970)

38. Kumada, S. et al.:

Inhibitory activities of several atropine like drugs on the contraction of the digestive system and urinary bladder induced by the parasympathetic nerve stimulation in the dog.

Folia Pharmacol. Jap. 66:600 (1970)

39.Kuschinsky,G. und Lüllmann,H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.

S.12 und S.38 (1970)

40.Lecchini,S., del Tacca,M., Soldani,G., Frigo,G.M., Crema,A:

The actions of atropine, tropenziline and N-butyl
hyoscine bromide on the isolated distal colon of the
guinea-pig: a comparison of their activities and
mechanism of action.

J. Pharm. Pharmac. 21:662 (1969)

41.Levine,R.M.:

The intestinal absorption of the quaternary derivatives
of atropine and scopolamine.

Arch. int. Pharmacodyn. 121:146 (1959)

42.Lienert,G.A.:

Verteilungsfreie Methaden in der Biostatistik.

43.Misiewicz,J.J.:

Measurement of intraluminal pressures. Radiotelemetering,
desing of manometric studies, and computer analysis of
records. (Mit anschließender Diskussion von Misiewicz
und Connell, S.406)

Amer. J. Dig. Dis. 13:389 (1968)

44.Möller,J. et al.:

Comparative studies on intramuscular and oral effective
doses of some anticholinergic drugs.

Acta Med. Scand. 184:201 (1968)

45. Mörsdorf, K., Wengenroth, H. und Pailer, M.:

Zur spasmolytischen Wirkung von 5,5-Diphenyl-2-(2-piperidino-äthyl)-1,3-dioxolan-4-on-HCl, ein neues Spasmolyticum.

Arzneimittel-Forschung 19:1855 (1969)

46. Painter, N.S., Truelove, G.M. and Tucky, M.:

Segmentation and the localisation of intraluminal pressures in the human colon, with special references to the pathogenesis of colonic diverticula.

Gastroenterology 49:169 (1965)

47. Painter, N.S., Truelove, S.C., Ardran, G.M. and Tucky, M.:

Effect of morphine, prostigmine, phetidine, and probanthine on the human colon in diverticulosis studied by intraluminal pressure recording and cine-radiography.

Gut 6:57 (1965)

48. Painter, N.S. and Obst, D.:

The correlation of the pressures in the human colon with the shape of the colonic lumen as shown by cine-radiography combined with simultaneous pressure recording.

Amer. J. Dig. Dis. 13:468 (1968)

49. Parks, T.G. and Connell, A.M.:

Motility studies in diverticular disease of the colon:

Part I : Basal activity and response to food assessed by open ended tube and miniature balloon technique.

Part II: Effect of colonic and rectal distension.

Gut 10:534 (1969)

50. Ritchie, J.A., Ardran, G.M. and Truelove, S.C.:

Motor activity of the sigmoid colon of humans.

Gastroenterology 43:642 (1962)

51. Ritchie, J.A.:

Clonic motor activity and bowel function. I Normal movement of contents.

Gut 9:442 (1968)

52. Ritchie, J.A.:

Colonic motor activity and bowel function. II Distribution and incidence of motor activity at rest and after food and carbachol.

Gut 9:502 (1968)

53. Ritchie, J.A. et al.:

Intraluminal pressure studies at different distances from the anus in normal subjects and in patients with irritable colon syndrome.

Amer. J. Dig. Dis. 14:96 (1969)

54. Ramorino, M.L. and Colagrande, C.:

Intestinal motility: Preliminary studies with telemetering capsules and synchronised fluorocinematography.

Amer. J. Dig. Dis. 9:64 (1964)

55. Schenck, E.G. und Michael, G.:

Die Prüfung des neuen Spasmolytikums Benzilsäure-(N,N-dimethyl-2-hydroxymethyl-piperidinium)-ester-methylsulfat in Klinik und Praxis.

Arzneimittel-Forschung 16:939 (1966)

56.Schmid,E., Bleichert,A. et al.:

Hemmung der Dünndarmmotorik durch oral appliziertes
Hyoscin-N-butylbromid.

Arzneimittel-Forschung 6:998 (1969)

57.Terrail:

Une nouvelle médication per os en pathologie O.R.L.:
1e F.F. 65.

Rev. Corps Santé Armées 8:691 (1967)

58.Torsoli,A., Arulani,F and Casale,C.:

An application of transintestinal intubation to the
study of the colon.

Gut 8:192 (1967)

59.Vantrappen,G., Hellemans,J. and Vandenbroncke,J.:

A method for the analysis of intestinal motility
records.

Amer. J. Dig. Dis. 10:449 (1965)

60.Wilimowski,M. et al.:

Comparative quantitative studies on cholinolytic drugs
II. The action of scopolamine, methylscopolamine and
butylscopolamine.

Arch. Immun. Ther. Exper. 17:833 (1969)

Herrn Oberarzt Priv.Doiz. Dr. R.Ottenjann danke ich für die Überlassung des Themas. Durch seine Unterstützung war es mir möglich, die vorliegende Arbeit in der Medizinischen Klinik durchzuführen.

Herrn Dr. P.Deyhle und Dr. S.E.Miederer sei für die vielseitigen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit herzlichst gedankt.

Lebenslauf

Ich, Fritz Otto Michael Schnetzer wurde am 6.6. 1943 in Frankfurt a.M. als Sohn des Fritz Schnetzer und dessen Ehefrau Helena, geb. Graf geboren und bin evangelischen Glaubensbekenntnisses.

Von 1950-1957 besuchte ich die Volksschule in Frankfurt und war anschließend bis Juni 1957 im Realgymnasium der "Odenwaldschule" in Oberhambach bei Heppenheim.

Am 1.6.1957 kam ich in das Gymnasium Garmisch-Partenkirchen, wo ich bis Dezember 1958 blieb. Bis zum Abitur im Juli 1964 besuchte ich dann die Oberrealschule des Karlsgymnasiums in Bad Reichenhall.

Als Freiwilliger trat ich am 1.10.1964 in die Bundeswehr ein und schied am 30.9.1966 als Leutnant d. Res. aus.

Seit dem Winter-Semester 1966/67 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Medizin und seit dem Sommer-Semester 1969 im Nebenfach Psychologie.

Am 14.7.1972 bestand ich an der selben Universität die ärztliche Prüfung.



Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990